

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1003

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André, Joseph KAPLAN

Né le 9 Octobre 1932, à ANNEMASSE (Haute-Savoie)

présentée et soutenue publiquement le

ETUDE CRITIQUE DE L'ADJONCTION
DE FACTEUR INTRINSEQUE
A LA VITAMINOTHERAPIE B₁₂
DANS LA MALADIE DE BIERMER

Président : Monsieur G. MARCHAL (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1959

--

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

André, Joseph, KAPLAN

né le 9 octobre 1932 à Annemasse
(Haute-Savoie)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

ETUDE CRITIQUE DE L'ADJONCTION
DE FACTEUR INTRINSEQUE
A LA VITAMINOTHERAPIE B₁₂
DANS LA MALADIE DE BIERMER

--

Président : Monsieur G. MARCHAL (Professeur)



D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548805_0006

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS :

MM.
 Anatomie CORDIER (G)
 Anatomie (Ch. à titre personnel) DELMAS (A)
 Anatomie pathologique DELARUE (J)
 Anesthésiologie BAUMANN (J)
 Bactériologie FASQUELLE (R)
 Biochimie médicale JAYLE (F)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports CHAILLEY-BERT (P)
 Biologie médicale FAUVERT (R)
 Cancérologie médicale et sociale BERNARD (J)
 Clinique carcinologique REDON (H)
 Clinique cardiologique MOUQUIN (M)
 (Beaujon SICARD (A)
 (Cochin QUENU (J)
 Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu
 gicales (Saint-Antoine GOSSET (J)
 (Salpêtrière MOULONGUET (P)
 Clinique de chirurgie infantile
 et orthopédique FEVRE (M)
 Clinique chirurgicale orthopé-
 dique et réparatrice MERLE d'AUBIGNE (R)
 Clinique de chirurgie cardio-
 vasculaire de GAUDART d'ALLAINES
 Clinique de chirurgie pleuro-
 pulmonaire MATHEY (J)
 Clinique endocrinologique DECOURT (J)
 Clinique génétique médicale LAMY (M)
 Clinique gynécologique FUNCK-BRENTANO (P)
 Clinique des maladies cutanées
 et syphilitiques DEGOS (R)
 Clinique des maladies des enfants CATHALA (J)

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais..... GENNES (L. de)
	(Cochin..... JUSTIN-BESANÇON (I)
	(Hôtel-Dieu..... BARIETY (M)
Cliniques médicales	(Lariboisière SOULIE (P)
	(Pitié..... DREYFUS (G)
	(St-Antoine..... KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADO
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (I)
	(Baudelocque..... LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal..... N...
obstétricales	(Tarnier..... VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

MM.

Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunolo- gie expérimentale (ch.à t.pers.).....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	N...
Pathologie et therap.générales.....	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Physiologie.....	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.).....	BARGETON (D)
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	PATEL (J)
Thérapeutique.....	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C
Anatomie.....	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
	(BUSSER (F)
Anatomie pathologique.....	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie.....	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale.....	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m. conf.
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F) m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie.....	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie.....	LEDOUX-LEBARDE (G)
Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie.....	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie.....	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J)
Maladies infectieuses	(CORRE-HURST (Mme L)
	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L)pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.per.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J) pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(PARROT (J) pr.s.ch.
	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L) m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A) m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

MM.

	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.....	SEZE (S. de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
Clinique	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
chirurg.	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale.....	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	(pr.s.ch.	rhino-laryng.....	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
Clinique	(CONTE (M)	trique et pué-	
médicale	(DOMART (A)	riculture.....	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique.....	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique.....	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES
ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Pere,

Qui a fait de moi ce que
je suis aujourd'hui et
m'a soutenu au long de
mes études.

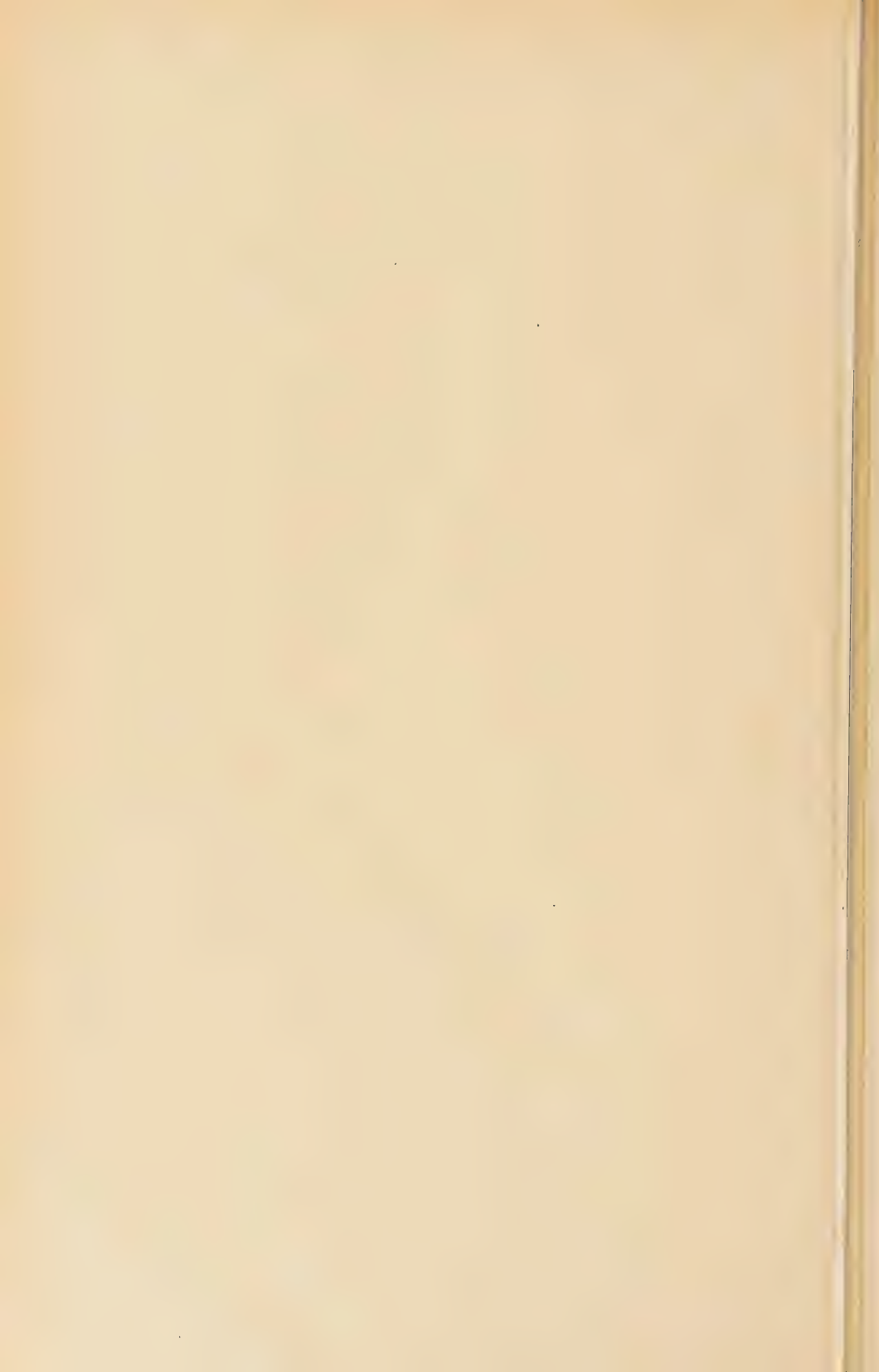
A ma Femme,

Qui m'a aidé par son affection
et son courage de tous les
jours.

A tous les membres de ma Famille,

A mes Amis,

en particulier au Docteur J.L. HAPPERT et
au Docteur J. KAPLAN.



A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur G. MARCHAL.

Professeur de la Clinique des Maladies
du sang à la Faculté de Médecine
de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur R.M. MAY,
Professeur à la Faculté des Sciences de
Paris,

Qui a éveillé en moi le
goût de la recherche
expérimentale.

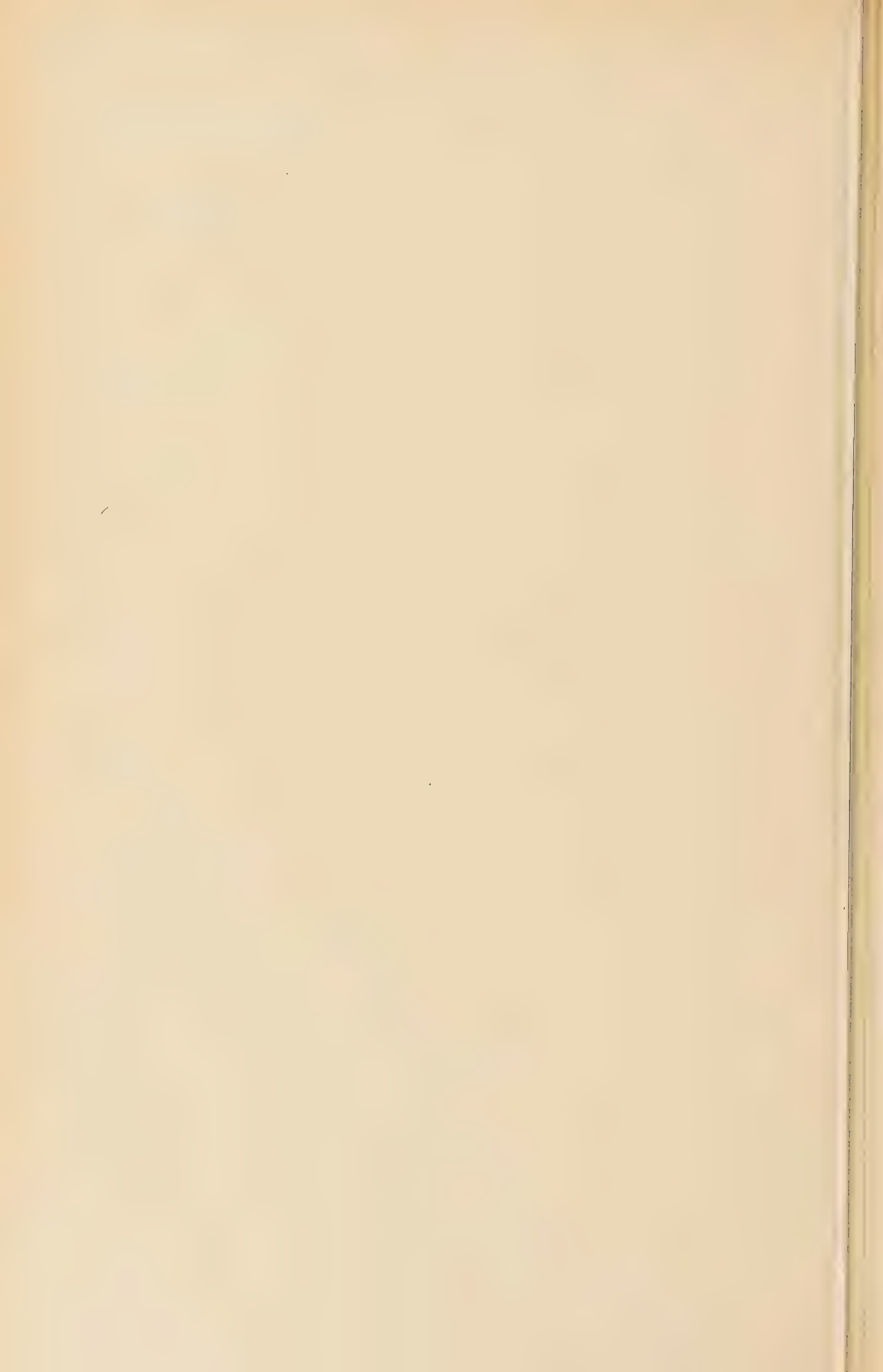
A mes Maîtres médecins, chirurgiens et
spécialistes du Centre hospitalier
de Meaux,

Qui m'ont permis de mettre
en pratique l'enseignement
reçu.

A Monsieur le Docteur Gabriel CHARLES,
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien chef de clinique à la Faculté
Chirurgien de l'Hôpital de Meaux,

Qui m'a montré l'exemple du
respect de l'homme malade,
et de la mesure dans l'acte
médical.

ETUDE CRITIQUE DE L'ADJONCTION
DE FACTEUR INTRINSEQUE
A LA VITAMINOTHERAPIE B₁₂
DANS LA MALADIE DE BIERMER



- I -

INTRODUCTION

--

En 1868, BIERMER, médecin allemand alors professeur à Zurich, décrivait une "anémie pernicieuse progressive", dont Thomas ADDISON en 1849 avait publié la description princeps. Il s'agissait d'une maladie caractérisée par une anémie extrême, avec déformation des globules rouges, par des hémorragies, des troubles gastriques et une terminaison presque toujours fatale.

On comprend alors que, devant la gravité du pronostic de la maladie, tous les efforts aient été mis en oeuvre pour trouver à l'anémie biermérienne un traitement sinon vraiment curatif, au moins substitutif.

Successivement, le foie cru, les extraits de foie, l'acide folique et la vitamine B₁₂ ont contribué à enrayer l'évolution de cette anémie pernicieuse mégalo-blastique et à maintenir en vie les sujets qui en étaient frappés. La vitamine B₁₂ surtout marque un progrès considérable dans le traitement d'entretien de la maladie de Biermer.

Par ailleurs, CASTLE découvrait dans la muqueuse gastrique un principe anti-anémique, et même anti-pernicieux, qui devait faire défaut chez les Biermériens, et dont l'administration devait corriger le trouble sanguin et ses conséquences.

Actuellement, un certain nombre de clini-

ciens utilisent l'association vitamine B 12 - facteur intrinsèque dans le traitement de la maladie de Biermer. Mais l'unanimité n'est pas faite sur la nécessité de donner obligatoirement ce facteur intrinsèque : les auteurs surtout anglo-saxons en sont partisans, alors qu'en France, les avis sont partagés.

De fait , des recherches biologiques ont abouti à des constatations troublantes, dont la moindre n'est pas l'apparition du facteur intrinsèque dans le sérum des Biermériens traités par la vitamine B 12. On se trouve alors, devant ces deux agents thérapeutiques, vitamine B 12 et principe de Castle, un peu dans une situation analogue à celle créée par la cortisone et l'ACTH : les premières suscitant la sécrétion des seconds, alors que l'administration des seconds devient sans doute nécessaire en l'absence de réponse physiologique du malade au traitement étiologique, cortisone dans un cas, vitamine B 12 dans l'autre.

Le parallélisme semble même aller plus loin, puisque le traitement par principe anti-anémique semble épuiser tôt ou tard ses effets ; il est donc logique d'admettre avec certains hématologistes français de premier plan que le traitement de la maladie de Biermer doit d'abord s'adresser à la vitaminothérapie B 12.

Nous avons voulu établir une sorte de bilan des travaux consacrés, ces dernières années, au traitement de la maladie de Biermer, afin de voir s'il était possible de prendre une position concrète en face de la technique thérapeutique à adopter.

J. BERNARD a fort bien posé le problème récemment : trois problèmes, dit-il, se posent au médecin qui a la charge du traitement d'une maladie de Biermer :

- quel médicament choisir ?

- par quelle voie l'administrer ?

- quelle dose prescrire ?

Les deux premiers problèmes ont une réponse aisée, le troisième est beaucoup plus difficile à résoudre.

Mais, à ces trois questions, qui visent l'emploi et la posologie de la vitamine B 12, il faut en ajouter une quatrième :

- faut-il associer le facteur dit "intrinsèque" à la vitamine B 12 ?

Sur ce point, les avis diffèrent. Le facteur intrinsèque apparaît inutile à J. BERNARD, qui obtient des résultats excellents par la seule vitaminothérapie ; il est nécessaire pour améliorer en cas de besoin l'absorption digestive de la vitamine B 12 (B. DREYFUS).

Les Anglo-Saxons, par contre, estiment l'association nécessaire dans la grande majorité des cas, et donc l'utilisent le plus souvent systématiquement.

L'emploi de la voie buccale, évidemment plus pratique que la voie parentérale, reste en définitive l'enjeu des discussions.

°°°

Nous nous proposons donc ici de rappeler ce qu'est le facteur intrinsèque d'une part, son mode d'action, et la vitamine B 12 d'autre part.

Nous verrons ensuite les résultats obtenus par le traitement de l'anémie pernicieuse par la vitamine B 12 seule, par injections parentérales, mais surtout par voie buccale ; puis les résultats obtenus lorsqu'à la vitaminothérapie B 12, on associe le facteur intrinsèque de Castle.

Nous terminerons alors par une discussion de ces résultats, qui comptent aussi des échecs, des inconvénients, pour arriver, sinon à une conclusion très nette - en est-il vraiment dans un domaine aussi vivant, aussi fluctuant que la médecine, où tout est cas d'espèce ? - du moins à une impression d'ensemble sur la valeur respective de deux moyens thérapeutiques qu'il ne s'agit d'ailleurs pas d'opposer mais, au contraire, d'associer chaque fois que l'intérêt du malade l'exige.

- II -

LES PREPARATIONS

-:-

Vitamine B 12, facteur intrinsèque, préparations associant ces deux principes actifs dans des proportions judicieusement fixées telles sont les armes offertes au clinicien qui a la tâche de traiter un Biermérien.

Nous n'insisterons pas sur le premier acte du traitement, qui est évidemment l'obtention d'un diagnostic de certitude. On sait quelles difficultés s'y rattachent. Mais ce n'est pas là notre propos. D'ailleurs, l'épreuve thérapeutique va souvent confirmer un diagnostic quelque peu hésitant.

° ° °

Facteur intrinsèque :

CASTLE, à partir de 1929, et peu après SPIES et ses collaborateurs, puis bien d'autres chercheurs ont montré que le muscle de boeuf contient une substance thermostable qui, ingérée par un Biermérien, n'a que peu ou pas d'effet à moins qu'en même temps ne soit administré un suc gastrique normal (et non Biermérien) ou une substance agissant de la même façon que ce suc gastrique normal. Cette substance inconnue présente dans la sécrétion gastrique normale ne présède aucune propriété hémopoïétique, anti-anémique, lorsqu'elle est administrée seule et

par voie buccale. Elle a été appelée "facteur intrinsèque". La substance présente dans les aliments tels que le muscle de boeuf, le lait, les oeufs, par exemple, est dite facteur extrinsèque (1). Rien ne prouve avec certitude qu'il se produit une réaction directe entre facteur extrinsèque et facteur intrinsèque, mais il a été nettement démontré par un certain nombre de chercheurs que le facteur intrinsèque potentialise l'action de la vitamine B 12 lorsqu'il est administré par voie buccale à des sujets atteints d'une rechute de maladie de Biermer.

Dès 1950, SPIES et collaborateurs ont décrit la réponse favorable de sujets atteints d'anémie pernicieuse en rechute, réponse consistant en une amélioration après administration de vitamine B 12 et facteur intrinsèque : les auteurs prévoyant qu'un traitement pratique pourrait être obtenu par l'association dans une même capsule, une même tablette, des deux substances administrables par voie buccale.

Mais des difficultés d'appréciation surgissaient du fait que bien des rechutes biermériennes répondent à des doses très faibles de vitamine B 12. SPIES cependant continuait à penser que le facteur de Castle potentialise l'action de la vitaminothérapie antipernicieuse.

Des problèmes d'ordre pratique étaient également soulevés. Et ce n'est que récemment que les préparations thérapeutiques donnent toute garantie et satisfaction.

En 1954, LATNER et collaborateurs ont écrit "qu'ils pensaient avoir isolé le facteur intrinsèque du suc gastrique, et cela sous une

(1) En 1948, SMITH et RICKES isolèrent du foie la vitamine B 12 (cyanocobalamine) dont l'identité avec le facteur extrinsèque de Castle fut établie.

forme suffisamment pure : il s'agit d'une substance de nature mucoprotéinique. Avant ces auteurs, il existait une méthode de préparation du facteur intrinsèque sous une forme concentrée, à partir du suc gastrique humain, par une technique d'électrophorèse sur papier. LATNER a pu isoler la mucoprotéine active à partir de l'extrait cru, et sans électrophorèse préalable. La plus grande partie de l'activité du facteur intrinsèque peut être extraite par une solution-tampon à pH 6,35 ; cette fraction active est très soluble à pH = 2. L'analyse chimique a montré une étroite parenté entre cette substance et celle jusque là obtenue par électrophorèse. Le nouveau produit se montre très actif pour diminuer l'excrétion fécale de la vitamine B 12 radio-active administrée par voie buccale et environ 15 fois plus actif que la fraction B obtenue par la précipitation par le sulfate d'ammoniaque de l'extrait de muqueuse gastrique de porc. L'examen d'ultracentrifugation enfin a montré que le nouvel extrait contenait de petites quantités de protéine de très haut poids moléculaire, qui sédimentent rapidement. Le reste du produit, qui représente 95 % de la substance initiale, semble homogène et a un poids moléculaire de l'ordre de 15.000. LATNER conclut en disant qu'il a ainsi obtenu par différents procédés, les fractions actives de l'extrait, qui se ressemblent d'ailleurs très étroitement du point de vue chimique, comportement électrophorétique et activité biologique.

Les préparations thérapeutiques utilisent actuellement l'extrait de muqueuse pylorique de porc. Mais nous verrons qu'elles ont également entraîné des échecs en bloquant l'absorption digestive de la vitamine B 12 dont elles devaient au contraire favoriser l'utilisation, et même la potentialisation.

Vitamine B 12 :

Lorsqu'on eut constaté que le suc gastrique et donc la muqueuse gastrique contenaient le facteur intrinsèque à effet anti-anémique, on découvrit que le foie, plus que le muscle, était une source plus active encore de substance anti-anémique. Ainsi naquit l'hépatothérapie. On donna d'abord aux malades un régime alimentaire riche en foie cru, mais ce mode d'administration était irréalisable à doses suffisantes pour être efficaces. On prépara donc des extraits concentrés de foie qui, en effet, s'avérèrent très actifs dans le traitement de l'anémie pernicieuse ; mais ils nécessitaient des injections répétées. Le facteur hématopoïétique présent et même accumulé dans le foie et qui possède la propriété de maturation des érythrocytes, est vraisemblablement un produit d'action intermédiaire entre le facteur extrinsèque et le facteur intrinsèque.

On a constaté que de fortes doses de vitamine B 12 données par voie buccale en l'absence de facteur intrinsèque (non donné en même temps, ou absent comme c'est le cas dans l'anémie pernicieuse) ne donnaient que des résultats minimes et imprévisibles, alors que des doses de vitamine B 12 de l'ordre de 1 à 2mcg injectées par voie intra-musculaire pouvaient maintenir le malade en rémission. Il faut donc admettre que le biermérien présente un déficit gastrique (héréditaire ?) qui diminue toujours davantage sa production de facteur intrinsèque, ce qui permet à la vitamine B 12 de ne pas être dégradée dans l'estomac et de parvenir dans l'intestin, où la muqueuse l'absorbe d'ailleurs. Ainsi, l'anémie pernicieuse est provoquée non pas par un déficit de vitamine B 12 dans le régime alimentaire, mais par un déficit en facteur intrinsèque, qui empêche l'utilisation de quantités par ailleurs suffisantes de vitamine B 12, apportée par l'alimentation.

Chez l'homme, le seul siège de sécrétion

du facteur intrinsèque est l'estomac ; mais on peut alors se demander pourquoi des gastrectomisés totaux ne font pas d'anémie Biermérienne. HALSLED a étudié ce problème, et a conclu à l'intervention possible de plusieurs facteurs. La vitamine B 12 mise en réserve dans le foie et existant au moment de la gastrectomie n'est libérée que lentement et peut ainsi être utilisée pendant plusieurs années. Et comme les malades qui subissent une gastrectomie totale sont le plus souvent des cancéreux, leur survie est insuffisamment longue pour que l'anémie pernicieuse ait le temps de se produire dans les années qui suivent l'intervention. De plus, dans la gastrectomie totale, un ou deux centimètres de l'extrémité cardiaque de l'estomac sont souvent conservés, et peuvent fournir au malade de petites quantités de facteur intrinsèque. Enfin, actuellement, les gastrectomisés totaux reçoivent généralement un traitement à base de vitamine B 12 et facteur intrinsèque, précisément dans le but d'éviter l'anémie pernicieuse.

Des recherches avec la vitamine B 12 radioactive ont permis d'en préciser le métabolisme.

Les travaux biologiques sur le métabolisme de la vitamine B 12 et en particulier l'étude du sort dans l'organisme de la vitamine marquée au cobalt radio-actif ont indiqué qu'au-dessus de 100 microgrammes par jour, la plus grande partie de la vitamine B 12 administrée est rejetée par l'organisme sans être utilisée, ce qui est une bonne indication pour la posologie et rend vaines les doses élevées trop souvent préconisées. Nous y reviendrons (Jean BERNARD).

SCHILLING a constaté que lorsqu'on donne à un biermérien du suc gastrique humain normal associé à de la vitamine B 12 radioactive, par voie buccale, l'urine ne devient radioactive que si le malade reçoit également

une dose de 1.000 mcg de vitamine non radio-active par voie sous-cutanée. Ce qui indique également, comme le disait J. BERNARD, que la vitamine radio-active est absorbée par la muqueuse intestinale, mais que si une quantité adéquate de la vitamine est déjà présente dans le sang, la vitamine donnée par voie buccale est excrétée dans les urines, car elle est inutile.

GLASS a administré de la vitamine B 12 radio-active :

- à des sujets normaux,
- à des biernériens,
- à des sujets atteints de sprue.

Il a déterminé alors des quantités de substance radio-active fixées par le foie par des mensurations superficielles au compteur de Geiger-Muller. Dans les cas d'anémie pernicieuse et de sprue, le foie n'a fixé que peu ou pas de vitamine.

En somme, depuis 1930, on a utilisé dans le traitement de l'anémie pernicieuse les extraits de foie et les préparations de muqueuse gastrique, avec de grands succès. Depuis huit ou neuf ans, on a utilisé la vitamine B 12 par voie parentérale, considérée comme essentielle dans cette thérapeutique anti-pernicieuse ; mais l'inconvénient des injections répétées apparaissait comme majeur. Par administration buccale, la vitamine B 12 a semblé d'efficacité moins constante. Le facteur intrinsèque n'a alors paru avoir qu'un avantage ; celui de rendre possible l'administration orale de la vitamine B 12. Des préparations réunissant les deux facteurs ont donc été mises au point.

La vitamine B 12 représentant le facteur extrinsèque, le facteur intrinsèque étant extrait de la muqueuse d'estomac de porc, et concentré. Le mélange est présenté sous une

forme sèche, stable, mais bien que de bonne conservation, il faut lui éviter l'humidité, la lumière, et la chaleur supérieure à 45°. On n'a pas mentionné d'intolérances.

/ En France, on dispose d'une préparation commerciale sous forme de dragées dont la composition est la suivante :

facteur intrinsèque.....	125 mg
vitamine B 12.....	100 mcg
bétainate ferreux.....	100 mg
extrait de foie concentré.....	75 mg

La présence du facteur intrinsèque autorise la voie buccale.

Il est à noter que d'autres substances, telles l'acide folique, la thymidine, le 5-méthyluracil peuvent provoquer la régénération sanguine, mais l'étude de leur activité thérapeutique n'entre pas dans le cadre de cette mise au point.

- III -

RESULATATS DE LA VITAMINE B 12 UTILISEE SEULE

-:-

Pour J. BERNARD, "il est clair que la vitamine B 12 est à l'heure actuelle la forme médicamenteuse qui s'impose" dans le traitement de l'anémie pernicieuse : action constante, puissante, elle ne connaît aucune rivale.

La vitamine B 12 est active par voie buccale à doses fortes. Mais, dans la pratique, cette voie d'introduction est de valeur inégale, d'effet inconstant, variable d'un malade à l'autre. Aussi seule doit être retenue la voie parentérale, les injections intramusculaires en pratique, dont la posologie est très variable selon les méthodes :

- doses faibles, 10 à 20 mcg par jour ;
- doses moyennes, 50-100 mcg par jour ;
- doses fortes, 1.000 mcg par jour.

Le choix, entre ces trois méthodes, sera fondé sur le résultat clinique et sur les données biologiques du métabolisme de la vitamine.

Le résultat clinique : le but du traitement est la disparition complète des symptômes de la maladie de Biermer. Les globules rouges doivent atteindre ou dépasser le taux de 5.000.000 et redevenir morphologiquement normaux, le taux d'hémoglobine doit être de 100 %, la valeur globulaire doit redevenir égale à 1; le médullogramme doit être normal, la langue doit être repapillée, la muqueuse gastrique doit être redevenue normale ; le seul signe persistant non influencé par la vitamine B 12

est l'achylie gastrique.

Ce retour à la normale n'est jamais obtenu par les doses faibles, et au minimum elles seront de 100 mcg tous les jours ou tous les deux jours.

Par contre, si les doses faibles sont inopérantes, les doses élevées sont inutiles, puisqu'elles sont éliminées sans être utilisées, comme le montrent les expériences avec la vitamine marquée. Le problème paraît donc résolu. Mais des observations sont en faveur des doses très élevées, qui assurent selon certains auteurs des résultats plus nets, plus rapides, plus définitifs aussi, les rechutes devenant plus rares. On ne peut donc pas rejeter définitivement les doses fortes avant d'en avoir une expérience plus ample.

Pour B. DREYFUS, utiliser les doses fortes est un véritable gaspillage; pour cet auteur, 50 mcg tous les deux jours assurent en une trentaine de jours une guérison apparente aussi complète que les doses de 1.000 mcg : l'organisme excrète en totalité tout ce qui dépasse une certaine dose utile. Pourtant, les doses faibles laissent un certain pourcentage d'échecs, et J. BERNARD s'en tient au minimum de 100 mcg par jour ou, parfois tous les deux jours.

Il faut d'ailleurs distinguer, avec la vitaminothérapie B12, le traitement d'attaque du traitement d'entretien. Le premier réclame des doses suffisantes pour que soient atteints les résultats souhaités; critères cliniques et hématologiques, reglobulisation allant même jusqu'à la polyglobulie. Pour cela, les doses de vitamine B12 ne sauraient être schématisées, et il faut les fixer selon les résultats obtenus. Une fois la rémission complète atteinte, le traitement d'entretien peut en effet être réalisé par des doses très faibles, de l'ordre de 50 mcg tous les

quinze jours, ce qui doit suffire à assurer le ravitaillement satisfaisant de l'organisme et maintenir les stocks hématopoïétiques à un niveau convenable (J. BERNARD). Mr. le Professeur CHEVALLIER va même jusqu'à penser qu'après les doses élevées du début, le traitement vitaminique peut être totalement arrêté.

Le plus souvent, cependant, mieux vaut un traitement d'entretien, car l'arrêt de l'administration de vitamine VB 12 est souvent suivi de rechute, qui peut être grave (B. DREYFUS).

Ainsi, pour les hématologistes français, la vitaminothérapie B 12 par voie intra-musculaire assure dans l'anémie pernicieuse des résultats excellents, qui n'ont donc pas besoin d'être renforcés par le principe intrinsèque. Nous reviendrons plus loin sur l'emploi de celui-ci en France.

BRODY et collaborateurs, de Boston, utilisent la vitamine B 12 seule, mais par voie buccale ; dans le traitement de 14 biermériens ils ont donné des tablettes de 50 mcg de vitamine, trois fois par jour pendant deux à trente quatre mois, avec dans onze cas une rémission complète de la maladie. La réaction réticulocytaire se produit en 5 à 15 jours de traitement. Une leucopénie présente chez 5 biermériens a disparu sous l'action du traitement. BRODY reconnaît que lorsque 50 mcg de vitamine B 12 sont administrés par voie buccale à un malade chez qui le facteur intrinsèque fait défaut, une faible proportion seulement de la vitamine est absorbée par la muqueuse digestive. Mais, puisque le médicament est donné à trois reprises quotidiennes pendant une période de temps prolongée, cette quantité retenue et utilisée reste suffisante (ce que les auteurs français appellent parfois du "gaspillage") pour apporter dans la grande majorité des cas une rémission clinique complète avec disparition des symptômes neurologiques lorsqu'ils exis-

tent. Chez les biernériens, la reprise du taux érythrocytaire se fait avec un certain retard, mais elle atteint une amplitude égale à celle obtenue avec la vitaminothérapie B 12 par voie intra-musculaire. Il n'en reste pas moins que les malades atteints d'anémie pernicieuse et traités par la vitamine B 12 par voie buccale doivent être suivis de très près au point de vue hémato-logique car les réserves tissulaires en vitamine B 12 ne sont jamais très importantes. Si un rétablissement rapide est nécessaire, la voie intra-musculaire sera utilisée en début de traitement. Ces résultats montrent à BRODY que l'absorption de fortes doses de vitamine B 12 ne dépend pas de la présence du facteur intrinsèque.

HANKE admet que dans la connaissance actuelle de la pathogénie de l'anémie pernicieuse, ce n'est pas par une insuffisance quantitative que la carence vitaminique B 12 intervient, mais par une mauvaise absorption, une mauvaise utilisation et sans doute aussi par des besoins accrus en vitamine B 12. Le traitement parentéral a longtemps été considéré comme la formule idéale ; l'emploi, récent, de la voie buccale est séduisant, mais les doses doivent être 100 fois plus élevées que par voie intra-musculaire. C'est pourquoi HANKE s'est adressé aux associations vitamine B 12-facteur intrinsèque.

Nous verrons que le nombre aboli des partisans de l'introduction du facteur intrinsèque dans la vitaminothérapie B 12 de l'anémie pernicieuse l'emporte donc sur celui des partisans de la vitamine B 12 seule, par voie parentérale ou par voie buccale.

Nous allons donc maintenant exposer les résultats obtenus avec le traitement mixte.

- IV -

RESULTATS DE L' ASSOCIATION
FACTEUR INTRINSEQUE - VITAMINE B 12

--:-

Pour J. BERNIARD, avant que soit découverte la vitamine B 12, des extraits d'estomac renfermant le principe anti-pernicieux n'avaient pas donné de résultats appréciables. Avec la vitamine B 12 (par voie parentérale, il est vrai), les résultats sont tels que l'adjonction du facteur intrinsèque semble bien inutile. Par contre, B. DREYFUS pense que si en effet il est inutile lorsque la vitaminothérapie se fait par voie parentérale, il devient indispensable lorsque pour une raison quelconque la voie buccale s'impose. Par ailleurs, il est possible que le facteur intrinsèque possède d'autres propriétés que celles qui améliorent l'absorption de la vitamine B 12. Car un fait est certain : la carence en facteur intrinsèque des sujets atteints d'anémie pernicieuse. En leur apportant ce facteur manquant, on complète certainement leur déficit, et donc les fonctions physiologiques assurées par cette substance sur laquelle tant d'obscurité persiste encore. Le traitement essentiel de la maladie de Biermer demeure la vitamine B 12 par voie intra-musculaire, l'adjonction de vitamine B 12 et de principe anti-pernicieux par la bouche est sans doute utile, mais accessoire. Il faudrait pouvoir disposer du facteur intrinsèque pur, et non pas d'associations médicamenteuses préparées dans des proportions fixées à l'avance, et qui ne sauraient convenir à tous les cas.

CROIZAT et ses collaborateurs viennent de rendre compte de leurs essais cliniques avec une telle préparation dans laquelle à 125 mg de facteur intrinsèque s'ajoutent 100 mcg de vitamine B 12 (et 75 mg d'extrait de foie concentré).

Ces auteurs ont étudié la réponse clinique et hématologique de onze biermériens d'abord à un traitement d'attaque, ensuite à un traitement d'entretien.

Dans un cas, en l'absence de crise réticulocytaire, celle-ci a dû être provoquée par la vitamine B 12 en injections ;

dans un autre cas où la crise n'apparaissait pas, elle a été déclenchée par l'adjonction d'acide folique.

Dans neuf cas par conséquent, les résultats ont été satisfaisants :

- crise réticulocytaire obtenue en 3 à 8 jours ;

- chute du fer sérique, parfois si intense qu'une thérapeutique martiale a dû parfois être instaurée ;

- en ce qui concerne la remontée globulaire, elle a été par ordre de valeur croissante, assurée par la vitamine B 12 parentérale à doses massives, à doses moyennes, à doses faibles (ces deux catégories donnant des résultats pratiquement égaux), par l'acide folique ensuite, par les extraits de foie, enfin par l'association vitamine B 12-principe intrinsèque par voie buccale. Des vitamines B 12 normales ont été obtenues, avec cette dernière méthode, dans 6 cas sur 11.

CROIZAT arrive à la conclusion que les résultats du traitement d'attaque par l'association vitamine B 12-principe intrinsèque

par voie buccale sont comparables à ceux de la vitaminothérapie B 12 classique, par injections intra-musculaires. Pour la commodité de l'administration, CROIZAT préfère donc l'association par voie buccale pour le traitement d'attaque.

Quant au traitement d'entretien, poursuivi avec des arrêts d'ailleurs chez 24 malades avec un recul de trois ans, il a réussi à éviter toute rechute. Le taux globulaire est demeuré stable et normal bien que la vitaminiémie B 12 soit demeurée abaissée, ce qui pourrait servir d'argument contre la voie buccale du traitement de l'anémie pernicieuse.

HANKE a traité 39 biermériens par un traitement d'entretien par voie buccale, le mélange étant de 5 mcg de vitamine B 12 pour 150 mg de poudre de muqueuse pylorique. Depuis des années ces mêmes malades recevaient des injections d'extraits hépatiques correspondant à une dose moyenne quotidienne de 2 mcg de vitamine B 12. Ces 39 malades, traités maintenant depuis 22 mois par voie buccale, ont reçu :

- 21 : un comprimé par jour soit 5 mcg de vitamine B 12 plus le facteur intrinsèque ;

- 18 : un comprimé un jour sur deux, soit une dose moyenne de vitamine B 12 de 2 mcg,5. Les résultats ont été comparables et satisfaisants. Cependant dans huit cas le traitement n'a été suivi que de façon irrégulière, ce qui est un argument de poids contre la voie buccale. Aussi le taux des G.R. est-il tombé temporairement. Enfin, dans quatre cas, le traitement s'est montré mal approprié, mais seulement au bout de six mois. Dans la majorité des cas, la posologie de 5 mcg de vitamine B 12 est satisfaisante pour un traitement d'entretien par voie buccale, des doses plus faibles étant sans doute suffisantes dans un certain nombre de cas, peut-être la majorité d'entre eux.

OLSEN se déclare satisfait du traitement mixte par voie buccale appliqué pendant 10 à 34 mois à 12 biernériens.

BASTRUP-MADSEN a traité 25 malades par l'association vitamine B 12-facteur intrinsèque, et a obtenu le plus souvent par voie buccale des rémissions prolongées complètes (du point de vue hématologique) pendant plusieurs années, avec vitaminémie normale. Cependant, dans les formes graves, avec manifestations neurologiques, l'auteur danois reconnaît que le traitement oral est "capricieux" et il a eu recours aux injections intra-musculaires. Cet auteur admet que le traitement standard par voie buccale n'est pas idéal dans l'anémie pernicieuse, et qu'après une réaction initiale satisfaisante, la rechute hématologique n'est pas rare, la vitaminémie s'abaisse. En conclusion, le traitement par voie buccale n'est justifiée que s'il peut être surveillé par les fréquentes déterminations des taux de vitamine B 12 dans le sérum.

LOWTHER a traité 8 hommes et 12 femmes par l'association médicamenteuse par voie buccale : au bout de 6 mois de traitement il n'avait pas enregistré de rechutes hématologiques ou neurologiques.

BLACKBURN et COHEN ont traité 30 biernériens par une préparation contenant 6 mcg de vitamine B 12 cristallisée et 30 mg de facteur intrinsèque par comprimé. Quatre malades sur les cinq qui n'avaient pas encore été traités ont bien répondu à cette médication. Douze malades avaient été traités par des injections de vitamine B 12 pendant au moins un mois, le traitement par voie buccale étant alors institué comme entretien : l'hémoglobinémie, le taux des G.R. baissèrent et des complications neurologiques s'amorcèrent. Douze autres malades enfin reçurent un traitement d'entretien par la seule vitamine B 12 sans rechute. BLACKBURN conclut à la

supériorité des injections de vitamine B 12 au traitement mixte par voie buccale.

KREBS a traité 17 biermériens par l'association médicamenteuse par voie buccale avec les meilleurs résultats, tant pour le traitement d'attaque que pour la cure d'entretien, la réticulocytose fut satisfaisante, les manifestations médullaires neurologiques régressèrent.

GLASS et BOYD ont traité 20 biermériens par diverses préparations de muqueuse gastrique et par la vitamine B 12 ; leurs meilleurs résultats ont été obtenus, pour la cure d'entretien, par des doses massives une fois par semaine, l'action se rapprochant davantage des injections parentérales que lorsque des doses faibles sont données quotidiennement. MEULENGRACHT préconise la dose de sécurité de 0,15 g de muqueuse pylorique séchée et 15 mcg de vitamine B 12 par jour par voie buccale comme traitement d'attaque.

DISCUSSION

-:-

Si de nombreux auteurs, principalement anglo-saxons d'ailleurs, obtiennent dans le traitement d'attaque et la cure d'entretien de l'anémie pernicieuse des résultats assez satisfaisants et constants pour que la méthode de l'association vitamine B 12-facteur intrinsèque par voie buccale soit définitivement adoptée et systématiquement utilisée, d'autres, plus nuancés, Français et Etrangers, pensent que les indications de cette technique ne sauraient être à ce point généralisées.

Nous avons vu que dans les séries de cas traités et publiées ces dernières années, le succès n'atteignait pas 100 %, et que, par conséquent, certaines maladies de Biermer ou bien ne sont pas a priori des indications du traitement mixte par voie buccale, ou bien se révèlent résistantes en cours de cure. SCHWARTZ a en particulier attiré l'attention, il y a à peine quelques mois, sur une manière de "blocage" susceptible d'intervenir chez les biermériens longtemps traités par voie buccale par l'association vitamine B 12-facteur intrinsèque.

On sait, et nous l'avons vu plus haut, que l'utilisation du facteur intrinsèque n'est justifiée que dans la mesure où cette substance favorise l'absorption de la vitamine B 12 et donc son utilisation, d'abord au niveau de la muqueuse digestive, ensuite par l'organisme, avec maintien d'une vitami-

némie satisfaisante. Chez le biernérien, précisément, de par la carence en facteur intrinsèque, la carence en vitamine B 12 ne s'explique que par son manque d'utilisation. Introduite par voie buccale, en effet, la vitamine B 12 a besoin, pour accomplir son cycle métabolique physiologique, de la présence de ce facteur. C'est pourquoi :

- ou bien la vitamine B 12 est donnée par voie parentérale, et donc utilisée directement, sans avoir eu besoin du facteur anti-pernicieux manquant ;

- ou bien elle est donnée par voie buccale, sous la condition qu'en même temps on fournisse à l'organisme biernérien les moyens de l'utiliser, c'est-à-dire le facteur intrinsèque.

D'où vient alors que, dans certains cas, le traitement d'attaque par voie buccale se révèle inopérant ?

D'où viennent ensuite les échecs de la cure d'entretien ? Il est probable qu'une trop forte baisse du taux de la vitamine B 12 dans le sérum explique cette absence d'utilisation de la vitamine donnée par voie buccale, malgré la présence du facteur intrinsèque. Nous avons vu que faute d'une concentration sérique suffisante, la vitamine administrée était excrétée dans les urines : des expériences avec une vitamine marquée radio-active, l'ont établi.

Chez un biernérien à vitaminémie B 12 particulièrement abaissée, on peut être amené à "amorcer" l'effet thérapeutique du traitement par voie buccale en rechargeant d'abord l'organisme carencé par quelques injections intra-musculaires de vitamine. Mais l'administration du facteur intrinsèque a pu elle-même entraîner des échecs thérapeutiques, au moins à longue échéance. J.P. SOULIER a récemment souligné l'importance de

la forme sous laquelle le facteur intrinsèque devait être prescrit, question d'importance, poursuivait cet auteur, car si on utilise des préparations d'extraits de muqueuse gastrique de porc, riches en mucine, un inconvénient majeur peut en résulter : une sensibilisation vis-à-vis de la glutinogène A, des groupes sanguins. Peut-être également, la mucine entraverait-elle les processus immunologiques normaux, en absorbant électivement le composant C'3 du complément et la properdine. Tous inconvénients qui disparaîtraient le jour où l'on disposerait du facteur intrinsèque pur, dont la posologie en serait par ailleurs assouplie.

Les recherches de SCHWARTZ sont à cet égard très instructives. Cet auteur a étudié le sérum de sujets normaux et de sujets atteints d'anémie pernicieuse, en ce qui concerne la présence d'un anticorps vis-à-vis du facteur intrinsèque. Depuis 25 ans, l'anémie pernicieuse est traitée par la muqueuse pylorique, plus exactement par le facteur intrinsèque plus ou moins bien isolé. La muqueuse pylorique de porc provoque une importante élévation de l'absorption de la vitamine B 12 chez le bierrmérien et dans la majorité des cas, SCHWARTZ ne s'étonne pas d'obtenir une rémission complète.

Mais, lorsque le traitement se prolonge, cure d'entretien par les préparations vitaminées B 12-facteur intrinsèque, une certaine proportion des malades traités font des récurrences, et certains même avec une atteinte médullaire qu'ils n'avaient pas avant le traitement. SCHWARTZ explique ces échecs par un blocage de l'absorption par la muqueuse intestinale, de la vitamine B 12, blocage effectué par la muqueuse pylorique, ou plus exactement son principe actif, le facteur intrinsèque. Ce blocage, en effet, ne se produit pas lorsqu'on a donné un facteur intrinsèque homologue. Aussi le blocage de l'absorption de la vitamine B 12 est-il expliqué par SCHWARTZ toujours,

comme le résultat d'une sorte de sensibilisation.

TAYLOR et MORTON ont récemment montré l'existence d'un anticorps au facteur intrinsèque de Castle ; ces auteurs ont créé chez le lapin une immunisation à l'aide de préparations de facteur intrinsèque humain et ils ont trouvé dans le sérum des animaux traités une substance qui inhibait le facteur intrinsèque humain et le facteur intrinsèque de porc.

Utilisant l'épreuve de l'excrétion urinaire de SCHILLING, SCHWARTZ a injecté par voie intra-musculaire de la vitamine B 12 non marquée, après avoir donné par voie buccale la vitamine B 12 marquée par le cobalt radioactif. Le sérum de cinq catégories de sujets a été alors étudié :

- sujets normaux ;
- biermériens non traités ;
- biermériens ayant été traités pendant un à cinq ans par des préparations de vitamine B 12 et muqueuse pylorique de porc par voie buccale ;
- biermériens traités par un extrait gastrique cru par voie buccale ;
- biermériens traités par les injections intra-musculaires de vitamine B 12.

Une activité inhibitrice du facteur intrinsèque a été trouvée à un degré élevé dans une forte proportion des sérums provenant de biermériens traités par voie buccale.

Cette activité n'a pas été retrouvée chez les sujets normaux, ni chez les biermériens non encore traités.

Mais cette activité inhibitrice du facteur intrinsèque ne paraît pas être à elle seule la cause du blocage intestinal survenant à la suite du traitement oral prolongé de

l'anémie pernicieuse, puisque l'absorption intestinale de la vitamine B 12 a été trouvée normale chez certains malades présentant l'activité inhibitrice du facteur intrinsèque qui par ailleurs se manifeste également vis-à-vis du facteur intrinsèque humain.

Mais, en pratique, on voit que le traitement d'entretien prolongé risque par voie buccale de devenir inopérant et d'autoriser les rechutes biermériennes.

C'est là un risque important, inconvénient grave à ajouter à l'objection représentée par la parfaite efficacité de la vitaminothérapie B 12 par voie parentérale.

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I.- L'anémie pernicieuse, longtemps inéluctablement mortelle, a bénéficié depuis une trentaine d'années, de diverses acquisitions thérapeutiques qui en ont transformé le pronostic :

- extraits hépatiques de Whipple, facteur intrinsèque de Castle et, plus récemment, vitamine B 12 et acide folique.

II.- La vitamine B 12, pour être efficace, doit être administrée par voie parentérale puisque le biermérien est dépourvu du facteur intrinsèque qui en permet l'absorption et l'utilisation au niveau de la muqueuse digestive. Pour éviter les injections intra-musculaires répétées, on a eu recours à des associations de vitamine B 12 et de facteur intrinsèque, ce qui permet d'utiliser la voie buccale.

III.- Si la plupart des auteurs anglo-saxons utilisent d'emblée le produit associant vitamine B 12 et facteur intrinsèque et disent en avoir les meilleurs résultats, tant dans le traitement d'attaque que dans la cure d'entretien, certains échecs n'en sont pas moins signalés par eux, absence de résultat immédiat mais, surtout, épuisement de l'action anti-anémique et, par là, reprise des signes hématologiques et cliniques apparition des complications neurologiques

IV.- Les hématologistes français sont beaucoup plus nuancés dans leur choix ; la voie intra-musculaire donnant des résultats très satisfaisants, il n'est indiqué de l'abandonner au profit de l'association par voie buccale que lorsque des conditions s'opposent à la poursuite des injections. Par ailleurs, en fournissant à l'organisme biernérien le principe anti-anémique intrinsèque qui lui fait défaut, on rétablit sans doute des conditions physiologiques plus normales.

V.- L'emploi de la préparation vitamine B 12-principe intrinsèque ne doit pas être exclu du traitement des biernériens, mais cette méthode buccale ne suffit pas à elle seule, et la recharge de l'organisme en vitamine B 12 se fera par voie parentérale. De plus, tout traitement anti-anémique nécessite une surveillance hématologique stricte, y compris la détermination du taux de vitamine B 12 dans le sérum des malades, toute chute autorisant la récurrence et commandant le recours à la voie intra-musculaire.

-;-

Vu :
Le Président :
signé : G. MARCHAL

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VII -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

P. BASTRUP-MADSEN

Traitement buccal d'entretien de l'anémie pernicieuse par la vitamine B₁₂ et le facteur intrinsèque.

Nordisk. Med. LVIII pages 1233-1239
22 août 1957.

J. BERNARD, J.P. SOULIER, B. DREYFUS, J. DAUSSET, G. MATHE

La maladie de Biermer.
Confrontations therap. in Presse Méd.
LXIV pages 90-91 18 janv 1956.

E.K. BLACKBURN, H. COHEN, G. M. WILSON

Oral treatment of pernicious anemia with a combined vitamin B₁₂ and intrinsic factor preparation

Brit. Med. Jour. II pages 461-463
20 août 1955

E.A. BRODY, S. ESTERN, L.K. WASSERMAN

Treatment of pernicious anemia by oral administration of vitamin B₁₂ without added intrinsic factor

New Engl. Journ. Med. CCLX pages 361-367 19 fév 1959

H. BRUCHER

Orale Behandlung in perniziöse Anämie mit einem Vitamin B₁₂-pylorische Schleimhaut-Komplex

Deut. Med. Woch. LXXIX pages 1726-1728 12 nov 1954.

W.B. CASTLE

Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia ; effect of administration to patients with pernicious anemia of contents of normal human stomach recovered after ingestion of beef muscle.

Am. Journ. Med. Sc. CLXXVIII-CLXXXII 1929-1931.

P. CROIZAT, L. REVOL, R. CREYSSEL, R. KARLIN, H. CREYSSEL

Le traitement de la maladie de Biermer par l'association facteur intrinsèque-vitamine B 12. Essais cliniques d'une préparation.

Presse Méd. LXVI pages 1204-1206 2 juillet 1958.

G.B.J. GLASS, L.J. BOYD

Oral treatment of pernicious anemia with small doses of vitamin B 12 combined with mucinous materials derived from Hog stomach.

Blood VIII page 867 oct 1953

J.A. HALSTED, M. GAASTER, E.J. DRENICK

Absorption of radio-active vitamin B 12 after total gastrectomy.

New England J. of Medicine, vol 251 pages 161-168 juillet 1954.

O. HANKE, W. ROSCHER

Administration prolongée par voie buccale de vitamine B 12 dans le traitement de l'anémie pernicieuse
Ztschr. ges. inn. Med. XII pages 817-822 15 septembre 1957.

L. JUSTIN-BESANCON, M.M. JANOT

L'efficacité de la vitamine B 12 administrée par voie digestive.

Rev. du Praticien VIII N° 33 pages 3783-3786 21 décembre 1958.

A. KREBS

Zur Behandlung der perniziöser Anämie mit vitamin B 12 und Magenschleimhaut-extrakt bei orale Durchführung.

Munch. Med. Woch. XCVI pages 1451-1453
3 décembre 1954.

C.P. LOWTHER, W.D. ALEXANDER, E.B. HENDRY

Oral treatment of pernicious anemia with intrinsic factor concentrate and vitamin B 12.

Lancet I pages 495-497 6 mars 1954.

E. MEULENGRACHT

Treatment of pernicious anemia with very small quantities of pyloric mucosa and vitamin B 12

Brit. Med. Journ. I Pages 838-841
10 avril 1954.

H. OLSEN

Traitement d'entretien de l'anémie pernicieuse par la vitamine B 12 et le facteur intrinsèque.

Ugesk. Laeger. CXVIII pages 895-897
2 août 1956.

E.H. REISNER Jr., L. WEINER, M.T. SCHITONE,
E.A. HENCK

Oral treatment of pernicious anemia with vitamine B 12 without intrinsic factor.

New England J. of Medicine v. 253,
pages 502-506 22 septembre 1955

M. SCHWARTZ

Intrinsic factor inhibiting substance
in serum of orally treated patients
with pernicious anemia.

Lancet II pages 61-62 12 juil 1958.

M. SCHWARTZ, P. LOUS, E. MEULENGRACHT

Absorption de la vitamine B 12 dans
l'anémie pernicieuse.

Ugesk. Laeger CXXI pages 353-363

5 mars 1959.

T.D. SPIES, R.E. STONE, R.M. SUAREZ, et coll.

Antianemic properties of reaction
products of vitamin B 12 and the in-
trinsic factor.

J.A.M.A. CLI pages 1264-1266 11 avril
1953.

TABLE DES MATIERES

- :-

	pages
I - Introduction _____	15
II - Les préparations _____	19
Facteur intrinsèque _____	19
Vitamine B 12 _____	22
III - Résultats de la vitamine . B 12 utilisée seule _____	26
IV - Résultats de l'association facteur intrinsèque- vitamine B 12 _____	30
V - Discussion _____	35
VI - Conclusions _____	40
VII - Bibliographie _____	42

- :-

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

